

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT  
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 31 JAN 2005

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts M/42135-PCT	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/1205	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09.10.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09.10.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/16		
Anmelder ABBOTT GMBH & CO. KG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
- I ☒ Grundlage des Bescheids
  - II ☐ Priorität
  - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
  - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 27.04.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 28.01.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Sindel, U Tel. +49 89 2399-7064 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-13 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-9 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/11205**

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

- |                                |  |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung                |  |
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche 1-9<br>Nein: Ansprüche   |
| Erfinderische Tätigkeit (IS)   | Ja: Ansprüche 1-9<br>Nein: Ansprüche   |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-9<br>Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

Die Numerierung der Dokumente erfolgt gemäß der Reihenfolge im Recherchenbericht.

**D1** beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines stabilen Granulates. Bei 30°C werden 13.2% Omeprazol, 66.6% quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® CL-M), 6.6% polyalkoxylierte Glyceride (Gelucire®) sowie 13.2% Akomed® R vermischt und abkühlen gelassen (siehe Beispiel 6). Im Vergleich zu den unterschiedlich zusammengesetzten Formulierungen der Beispiele 1-5 weist die Formulierung von Beispiel 6 eine deutlich schnellere Freisetzung des Wirkstoffs auf (siehe Tabelle 8).

**D2** offenbart einen Herstellungsprozess einer stabilen und schnell freisetzenden Formulierung, bei dem die Komponenten bei 150°C gemischt und dann sofort abgekühlt werden. Die Mischung enthält 32.6% Itraconazol, 48.9% Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), 13% Na-Croscarmellose sowie 5.5% Glycerolmonostearat (siehe Beispiel 6).

In **D3** werden die Bestandteile einer Mischung (u.a. 66% Carbochromen-HCl, 7.4% Wachs und 2.9% Natriumcarboxymethylcellulose) bei 70°C bzw. 90°C gemischt, abgekühlt und zusammen mit weiteren Hilfsstoffen zu Tabletten verpresst (siehe Beispiele 3, 5).

Eine Mischung von 20% Wirkstoff, 20% Crospovidon und 40% HPMC wird in **D4** bei 165°C geschmolzen, auf Raumtemperatur abgekühlt und zu Arzneiformen wie Tabletten weiterverarbeitet (siehe Beispiel 10 und Absatz [0036]).

#### **Punkt V**

**1) Neuheit**

Der Inhalt der Patentansprüche 1-9 erscheint vor dem Hintergrund der vorliegenden Dokumente als neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT.

**2) Erfinderische Tätigkeit**

Der Inhalt der Patentansprüche 1-9 umfaßt eine erfinderische Tätigkeit im Sinne des Artikels 33(3) PCT.

Das der Anmeldung zugrundeliegende Problem ist die Bereitstellung eines alternativen Herstellungsprozesses für eine Dosierungsform mit schneller Freisetzung schwerlöslicher Wirkstoffe.

Die dargelegte Lösung des Problems ist ein Prozeß, der das Mischen von 50-99.4% eines vernetzten, nicht-thermoplastischen Trägers, 0.5-30% eines thermoplastischen Adjuvans und 0.1-49.5% eines Wirkstoffes bei Temperaturen von mindesten 70°C und anschließendes Abkühlen beinhaltet.

D2 ist der nächste Stand der Technik. Es beschreibt einen Herstellungsprozess einer stabilen und schnell freisetzenden Formulierung, bei dem die Komponenten bei 150°C gemischt und dann sofort abgekühlt werden. Die Mischung enthält 32.6% Itraconazol (Wirkstoff), 48.9% Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC; thermoplastisches Polymer), 13% Natrium-Croscarmellose (vernetzter, nicht-thermoplastischer Träger) sowie 5.5% Glycerolmonostearat (siehe Beispiel 6).

D1 offenbart die Herstellung eines stabilen Granulates mit der in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Zusammensetzung (siehe Beispiel 6). Die Verfahrensschritte umfassen Mischen der Bestandteile bei 60°C bzw. 30°C und anschließendem Abkühlen der Masse.

Da das Beispiel 6 in D1 im Vergleich zu den anderen Formulierungen dieses Dokumentes eine erheblich schnellere Freisetzung des Wirkstoffs aufweist (siehe Tabelle 8), war der Fachmann motiviert, diese Zusammensetzung für die Herstellung einer schnell freisetzenden Dosierungsform zu wählen. Es gab für ihn jedoch keine Veranlassung, analog der Prozesse von D2-D4 die Herstellung bei höherer Temperatur durchzuführen.

Somit umfaßt der Inhalt der Ansprüche 1-9 eine erfinderische Tätigkeit.

**3) Industrielle Anwendbarkeit**

Der Inhalt der Ansprüche 1-9 ist industriell anwendbar im Sinne des Artikels 33(4) PCT.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Rec'd PCT/PTO 06 APR 2005

PCT/EP2003/011205



Applicant's or agent's file reference M742135-PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/011205	International filing date (day/month/year) 09 October 2003 (09.10.2003)	Priority date (day/month/year) 09 October 2002 (09.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/16		
Applicant ABBOTT GMBH & CO. KG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.  <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 April 2004 (27.04.2004)	Date of completion of this report 28 January 2005 (28.01.2005)
Name and mailing address of the IPEA/EP  Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/011205

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-13 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-9 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 03/11205

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

The documents are numbered in the same sequence in which they appear in the search report.

**D1** describes a method of producing stable granules. At 30°C, 13.2 % omeprazole, 66.6 % crosslinked polyvinylpyrrolidone (Kollidon ® CL-M), 6.6 % polyalkoxylated glycerides (Gelucire ®) and 13.2 % Akomed ® R are mixed and allowed to cool (see example 6). In comparison with the differently composed formulations of examples 1 to 5, the formulation of example 6 displays far quicker release of the active substance (see table 8).

**D2** discloses a process for producing a stable and rapid-release formulation, wherein the components are mixed at 150°C and then cooled immediately. The mixture contains 32.6 % itraconazole, 48.9 % hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), 13 % Na-croscamellose and 5.5 % glycerol monostearate (see example 6).

In **D3** the components of a mixture (*inter alia* 66 % carbochromene-HCl, 7.4 % wax and 2.9 % sodium carboxymethyl cellulose) are mixed at 70°C or 90°C, cooled and compressed with further adjuvants to form tablets (see



examples 3 and 5).

In D4 a mixture of 20 % active substance, 20 % crospovidone and 40 % HPMC is melted at 165°C, cooled to room temperature and further processed to produce forms of medicaments, such as tablets (see example 10 and paragraph [0036]).

1. Novelty

The subject matter of claims 1 to 9 appears to be novel within the meaning of PCT Article 33(2) in light of the available documents.

2. Inventive step

The subject matter of claims 1 to 9 involves an inventive step within the meaning of PCT Article 33(3).

The problem addressed by the present invention is the devising of alternative processes for producing a dosage form which rapidly releases poorly soluble active substances.

The proposed solution to the problem is a process which involves mixing 50 to 99.4 % of a cross-linked, non-thermoplastic excipient, 0.5 to 30 % of a thermoplastic adjuvant and 0.1 to 49.5 % of an active substance at temperatures of at least 70°C and then cooling.

D2 represents the closest prior art. It describes a process for producing a stable, rapid-release formulation in which the components are mixed at 150°C and then cooled immediately. The mixture

contains 32.6 % itraconazole (active substance), 48.9 % hydroxypropylmethylcellulose (HPMC; thermoplastic polymer), 13 % sodium croscarmellose (cross-linked, non-thermoplastic excipient) and 5.5 glycerolmonostearate (see example 6).

D1 discloses the production of stable granules having the composition claimed in claim 1 of the present application (see example 6). The method steps involve the mixing of the components at 60°C or 30°C and then cooling the compound.

Since example 6 of D1 displays considerably faster release of the active substance than the other formulations in that document (see table 8), a person skilled in the art would be prompted to select this composition for producing a rapid-release dosage form. However, he would have no reason to carry out the production process at higher temperatures, as with the D2 to D4 processes.

Therefore the subject matter of claims 1 to 9 involves an inventive step.

3. Industrial applicability

The subject matter of claims 1 to 9 has industrial applicability within the meaning of PCT Article 33(4).